

**HISTAMINFREISETZUNG NACH
INTRAVERNÖSER VERABREICHUNG
KURZWIRKENDER NARKOTIKA:
EIN VERGLEICH ZWISCHEN ETOMIDATE,
ALTHESIN CT1341 UND PROPANIDID**

Roswitha Zartner-Beigl

1974

Aus der Anaesthesieabteilung (Vorstand: Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

HISTAMINFREISETZUNG NACH INTRAVENÖSER VERABREICHUNG KURZWIRKENDER
NARKOTIKA : EIN VERGLEICH ZWISCHEN ETOMIDATE,
ALTHESIN CT1341 UND PROPANIDID.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-
Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Roswitha Zartner-Beigl

München 1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent:	Prof. Dr. med. A. Doenicke
Korreferent:	Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.12.1974

INHALT

I. VORWORT

II. THEORETISCHES

1. Einleitung
2. Aufgaben
3. Bedeutung
4. Verfahren

III. ANFANGS- UND ENDKONTROLLE DER RECHNUNG

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

1. Einleitung
2. Einleitung
3. Einleitung
4. Einleitung
5. Einleitung

IV. ZUSAMMENFASSUNG

1. Zusammenfassung
2. Zusammenfassung
3. Zusammenfassung
4. Zusammenfassung
5. Zusammenfassung

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. MATERIAL UND METHODE

I. Material

1. Pharmaka
2. Reagentien

II. Probanden

III. Reihenfolge und Anordnung der einzelnen Untersuchungen

IV. Bestimmung der einzelnen Meßgrößen

1. Histaminbestimmung aus dem Plasma
2. Bestimmung von Herzfrequenz und Blutdruck
3. Bestimmung der Gesamtleukozyten, der basophilen und eosinophilen Granulozyten
4. Klinische Nebenwirkungen

C. ERGEBNISSE

- I. Plasmahistaminkonzentration nach Etomidate, Althesin CT1341, Propanidid und Crephosphor EL

II. Herzfrequenz und Blutdruck nach Etomidate,
Althesin CT1341, Propanidid und Cremophor EL

III. Gesamtleukozyten, basophile und eosinophile
Granulozyten nach Etomidate, Althesin CT1341,
Propanidid und Cremophor EL

IV. Plasmahistaminkonzentration, Herzfrequenz,
Blutdruck und Blutbild der Testperson
(Vp.Hal.) nach Althesin CT1341

V. Klinische Nebenwirkungen nach Etomidate,
Althesin CT1341, Propanidid und Cremophor EL

D. DISKUSSION

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATURVERZEICHNIS

LEBENS LAUF

A. EINLEITUNG

Histamin ist ein pharmakologisch hochaktives Gewebshormon, das im menschlichen und tierischen Organismus weit verbreitet ist. Es gehört chemisch, wie die Brenzkatechine und das Serotonin, zu den biogenen Aminen. Aus der Aminosäure L-Histidin entsteht durch Decarboxylierung Histamin. Die Inaktivierung von freiem Histamin erfolgt sehr schnell durch oxydative Desaminierung in Gegenwart von Diaminoxidasen und durch Acetylierung oder N-Methylierung am Imidazolring in Anwesenheit von Histamintransferase.

Die Verteilung des Histamins auf die einzelnen Gewebe ist spezieseigentlich. In einer biologisch inaktiven Form ist das biogene Amin in den Gewebs- und Blutmastzellen gespeichert. Zur Histaminfreisetzung kommt es bei Zerstörung der Zellen, zum Beispiel bei allergischen Reaktionen oder durch Pharmaka (32).

Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, speziell nach Gabe von Narkotika, Muskelrelaxantien und Plasmasubstituten wurden in den letzten Jahren immer häufiger beobachtet. Genauso ließen sich bestimmte Kreislaufreaktionen, deren Genese bisher unklar war, nach Untersuchungen bei Tier und Mensch durch eine Freisetzung von Histamin erklären (10,11,23,24,25,26,27,28,30,33,40).

So zeigten Untersuchungen, daß die in den ersten drei Minuten nach Injektion des Narkotikums häufig auftretende Hypotension unter anderem durch Verminderung der

Myokardkontraktilität zustande kommt (1,18,22,36,41,42).

Die verzögert eintretende Blutdrucksenkung nach Propandidid dagegen, die häufig von allergischen Hauterscheinungen begleitet wird, beruht auf einer intensiven Histaminausschüttung in den Kreislauf (22).

Da zwei neue Kurznarkotika (Hypnotika) Etomidate und Althesin CT1341 in klinischer Erprobung sind, stellt sich hier ebenfalls die Frage, ob sie unter bestimmten Bedingungen Histamin freisetzen können.

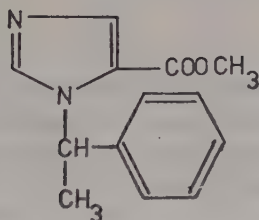
Voraussetzung für die Untersuchung an Freiwilligen waren erste klinische Erfahrungen, die für Althesin CT1341 und Etomidate aus verschiedenen Arbeitsgruppen bereits vorlagen (7,9,13,16,43).

B. MATERIAL UND METHODIK

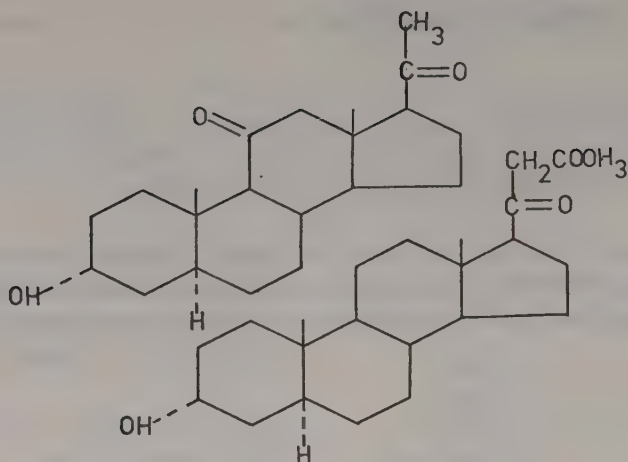
I. Material

I.1. Pharmaka

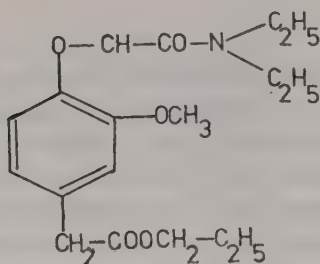
Etomidate (Jansen, Belgien) ist ein R-1-Äthyl-1-(α -methylbenzyl)-imidazol-5carboxylat, das in wässriger Lösung vorliegt und mit Phosphatpuffern neutralisiert wurde (19).



Althesin CT1341 (Glaxo, England) setzt sich aus zwei Steroiden zusammen, nämlich 0,9% 3 α -hydroxy-5-pregnan-11,20dion und 0,3% 21-acetoxy-3 α -hydroxy-5-pregnan-11,20dion. Die beiden in Wasser schwerlöslichen Komponenten wurden mit 20% Cremophor EL, 0,25% Natriumchlorid und Wasser dispergiert, um eine intravenöse Injektion zu ermöglichen (5).



Epontol^R (Bayer, Leverkusen) ist eine kolloidale Lösung aus Propanidid - 3-Methoxy-4 (N,N-diäthyl-carbamoylethoxy) phenyl-essigsäure-2-propylester, Micellophor (20%ig), verschiedenen Salzen und Wasser (38).



Cremophor EL (BASF, Ludwigshafen) besteht zu 84% aus hydrophobem ORPE (oleum ricini polyäthylat Elbersfeld) und zu 16% aus einer hydrophilen Mischung von Polyglykolen und Glycerin-Polyglykoläthern. Atropinum sulfuricum (offizinell) als Prämedikation.

I.2. Reagentien

Histaminhydrochlorid, o-Phthaldialdehyd purissimum p.a. (Fluka, Buchs), Methanol, anorganische Säuren und Basen als Urasole^R (Merck, Darmstadt), n-Butanol (für Chromatographie, Riedel de Haen, Seelze bei Hannover), Dowex 50 W-X8, mesh 200-400 (Serva, Heidelberg). Soweit nicht anders erwähnt, wurde nur bidestilliertes Wasser verwendet (31).

Türks Lösung zur Leukozytenzählung (Essigsäure-Gentina-violett, May Grünwaldlösung (Eosin-Methylenblau) und Giemsa Lösung (Azur-Eosin-Methylenblau) Merck, Darmstadt).

II. Probanden

Die Untersuchungen wurden an freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt. Sie waren anamnestisch gesund, speziell ohne allergische Reaktionen in ihrer Vorgeschichte, mit normalen Werten von Herzfrequenz und Blutdruck im Sitzen und Liegen, mit normalen Leukozytenwerten und normalem Differentialblutbild.

Für die Versuchsreihe mit Etomidate und Propanidid wurden jeweils die gleichen Probanden im Abstand von etwa vierzehn Tagen herangezogen.

Die Versuche mit Althesin CT1341 und Cremophor EL wurden an einer anderen Probandengruppe ebenfalls im Abstand von einigen Tagen vorgenommen.

Die Probanden waren durchweg männlichen Geschlechts im Altern von einundzwanzig bis dreiunddreißig Jahren und einem Körpergewicht von achtundfünfzig bis fünfundachtzig Kilogramm. Zu Versuchsbeginn waren sie mindestens sechs Stunden nüchtern.

III. Reihenfolge und Anordnung der einzelnen Untersuchungen

Die Narkosen und Tests wurden, verteilt auf wenige Tage, in der Zeit von acht bis sechzehn Uhr in einem hellen, ruhigen Raum, bei Spontanatmung durchgeführt. Bei allen Probanden wurde folgende Reihenfolge und Anordnung der einzelnen Versuchsschritte eingehalten.

Mit leicht erhöhtem Oberkörper legten sich die Probanden auf ein Untersuchungssofa. Zur Ableitung des Elektrokardiogramms wurden die Extremitätenelektroden fixiert; an einem Oberarm wurde eine Manschette zur Blutdruckmessung nach Riva-Rocci angebracht. In eine Unterarmvene der anderen Seite wurde eine Braunüle gelegt und fünfzehn Minuten vor Versuchsbeginn zweimal ein Kontrollwert zur Histaminbestimmung im Plasma und für das Blutbild entnommen.

Die Ruhewerte von Herzfrequenz und Blutdruck wurden im Sitzen, Stehen und Liegen gemessen und anschließend 0,5 mg Atropin i.v. verabreicht. Nach zehn Minuten wurden nochmals alle Meßgrößen bestimmt und dann sofort das Narkotikum injiziert. Die Injektionsgeschwindigkeit betrug bei Etomidate (0,2 mg / kg Körpergewicht) und bei Propanidid (5 mg / kg Körpergewicht) jeweils 20 Sekunden, bei Althesin CT1341 (0,075 ml / kg Körpergewicht) 60 Sekunden und bei Cremophor EL (0,15 ml / kg Körpergewicht) 10 Sekunden.

IV. Bestimmungen der einzelnen Meßgrößen

IV.1. Histaminbestimmung aus dem Plasma

Die Histaminbestimmung erfolgte aus 5 ml Vollblut (29,31), das mit Hilfe der Braunüle aus einer Unterarmvene in eine Einmalkanüle aufgezogen und in einem Zentrifugengläschen mit 5,0 ml 1n HClO₄ Lösung vermischt und 5 Minuten lang mit 1800 x g zentrifugiert wurde. 4,0 ml des Überstandes wurden bei minus zwanzig Grad Celsius in einer Kühltruhe aufbewahrt. Zur Histaminbestimmung im Plasma wurde dieser Perchloratextrakt mit Hilfe einer Glaselektrode mit 2n NaOH Lösung auf einen pH Wert von 6,5 eingestellt und anschließend durch eine kleine Säule Dowex 50 W-X8, H⁺ geschickt (0,3 x 2 cm, 0,1m Natriumphosphatpuffer, pH 6,5). Die Säule wird der Reihe nach mit 5,0 ml 0,1m Natriumphosphatpuffer pH 6,5, 1,0 ml Wasser und 5,0 ml 1n HCl gewaschen. Histamin wurde mit 3,0 ml 4n HCl eluiert und das Eluat dann mit der gleichen Menge Wasser versetzt.

Das ungelöste Eluat der Säule brachte man mit Hilfe der Glaselektrode und 5n NaOH auf einen pH von 11,5 - 12,0, dann mittels 1,5 g NaCl - Salz und 10 ml n-Butanol in eine organische Phase. Nach einer modifizierten Methode von Shore et al. (41) wurde dann 5 Minuten lang mit 1800 x g zentrifugiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 5 ml Natriumchlorid und 0,1n NaOH geschüttelt und nochmals zentrifugiert, dann 8 ml davon mit 3,0 ml 1n HCl und 5 ml n-Heptan in eine wässrige Phase zurückgeführt. Nach neuerlichem Zentrifugieren wurden 2 ml dieser wässrigen Lösung des Histamins in ein Teströhrchen gegeben und im Wasserbad bei 21° C mit 0,4 ml 1n NaOH und 0,1 ml o-Phthaldialdehyd (0,05% w/v, gelöst in Metha-

mol) versetzt. Nach genau 4 Minuten kam noch 0,2 ml 3n HCl dazu und dann erst konnte die Fluoreszenz in einem Zeiss-Spektrofluorometer bei $21 \pm 0,5^\circ \text{C}$ gemessen werden. Die Anregungswellenlänge betrug 360 nm, die Fluoreszenzwellenlänge 450 nm. Das Fluorophor ist für mindestens eine Stunde stabil.

Die Fluoreszenzintensität ist der Histaminkonzentration in einem Bereich von 1 - 700 ng Histamindihydrochlorid/ml verdünnten Eluats direkt proportional. Ausbeute für zugesetztes Histamin 95 - 100%.

IV.2. Bestimmung von Herzfrequenz und Blutdruck

Die Herzfrequenz wurde durch das Elektrodardiogramm (Fa. Hellige Multiskriptor EK 22) mit Hilfe der Ableitung nach Einthoven fortlaufend ermittelt und in Schlägen pro Minute angegeben (15). Der arterielle Blutdruck (mm Hg) wurde durch die unblutige Methode nach dem von Riva-Rocci angegebenen Prinzip gemessen.

Da es sich bei den untersuchten Probanden durchwegs um junge Leute handelte (keine bzw. nur geringe Arteriosklerose), dürften die gemessenen Werte nicht wesentlich von denen einer blutigen Methode abweichen.

IV.3. Bestimmung der Gesamtleukozyten, der basophilen und eosinophilen Granulozyten

Bei allen Probanden wurde das Differentialblutbild und die Gesamtleukozytenzahl bestimmt. Dafür wurden gleichzeitig mit den Blutentnahmen für die Histaminbestimmung, also unmittelbar vor der Narkose, sowie 1,5, 10 und 30

Minuten nach Injektion des Narkosemittels je zwei Abstriche mit nicht gestautem Venenblut durchgeführt. Das Differentialblutbild wurde dann durch Auszählen von 1000 Zellen beider Abstriche ermittelt, wobei die Färbung nach Pappenheim angewandt wurde. Die Gesamtzahl der Leukozyten wurde mit einer Zählkammer bestimmt (35).

Der Gehalt des venösen Blutes an Basophilen bzw. Eosinophilen wurde dann durch die von Hamerston et al. (14) beschriebene Methode ermittelt (Gesamtzahl der Leukozyten pro mm^3 und Prozent der Basophilen (Eosinophilen) im Ausstrich).

Wie Befunde von Moore und James (34) und Hamerston et al. (14) zeigten, stimmten die Ergebnisse dieser indirekten Methode mit denen direkter Zählungen gut überein. Der Gehalt an Zellen wird angegeben in Zellzahl pro mm^3 .

IV.4. Klinische Nebenwirkungen

Für jeden Probanden wurde noch ein genaues Narkoseprotokoll angelegt, in dem Beobachtungen wie Schlafdauer, Muskelbewegungen, Tremor und Hautrötung festgehalten wurden. Die subjektiven Angaben des Probanden sofort nach der Narkose und eine halbe Stunde später wurden ebenfalls in das Protokoll aufgenommen und ausgewertet.

Die Auswertung wurde nach dem Student T-Test vorgenommen.

C. ERGEBNISSE

I. Plasmahistaminkonzentrationen nach Etomidate, Althesin CT1341, Propanidid und Cremophor EL

Nach i.v. Verabreichung von Narkotika (Hypnotika) und Plasmasubstituten bei Mensch und Hund kommt es nicht in jedem Fall zu einer Histaminfreisetzung, sondern nur bei einer bestimmten Anzahl von Testpersonen oder Versuchstieren. Die Inzidenz von Erhöhung des Plasmahistaminspiegels oder gar von schweren anaphylaktischen Zwischenfällen variiert bei hochmolekularen Gemischen (in unserem Fall Cremophor EL und Micellophor) von Charge zu Charge.

Es darf also insofern nicht überraschen, daß im Vergleich zu früheren Untersuchungen (18,19) die Häufigkeit der Histaminfreisetzung durch Gabe von Epontol^R (Wirkstoff Propanidid + Micellophor) relativ gering war (Abb.: 3). Die verringerte Dosis von 7 mg/kg KG auf 5 mg/kg KG trägt sicherlich auch dazu bei.

Wurden aber dieselben Versuchspersonen, die Propanidid erhalten hatten, mit Etomidate behandelt (die Reihenfolge zwischen den beiden Pharmaka erfolgte randomisiert nach einer Randomtabelle), so zeigte keiner der 8 Probanden eine Histaminfreisetzung (Abb.: 1).

Eine Erhöhung des Plasmahistaminspiegels nach Althesin CT1341 zeigten 4 von 8 Testpersonen (Abb.: 2). Der Verlauf dieser Reaktion entspricht der nach Propanidid und Thiopental, wie sie bereits von Doenicke (10,11) und

Lorenz et al. (24,27,28,30) nachgewiesen wurde.

Die bei den Versuchspersonen gefundenen Erhöhungen des Plasmahistaminspiegels haben keine akute klinische Bedeutung (10,11,27). Sie weisen aber darauf hin, daß unter ungünstigen Bedingungen massive Histaminfreisetzung vorkommen kann, die dann lebensbedrohliche anaphylaktoide Zwischenfälle verursachen kann (10,11,23,27).

Außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, daß die postoperative Streßulcuspathogenese zum Teil mit auf die Histaminfreisetzung von Narkotika zurückzuführen ist (39,40).

Denselben Versuchspersonen, die Althesin CT1341 erhielten, wurde auch noch das Lösungsmittel Cremophor EL in dem bei Althesin CT1341 verwendeten Gemisch injiziert. Keiner der Probanden zeigte dabei eine Erhöhung des Plasmahistaminspiegels, der sich auch vor der Injektion im Normbereich befand.

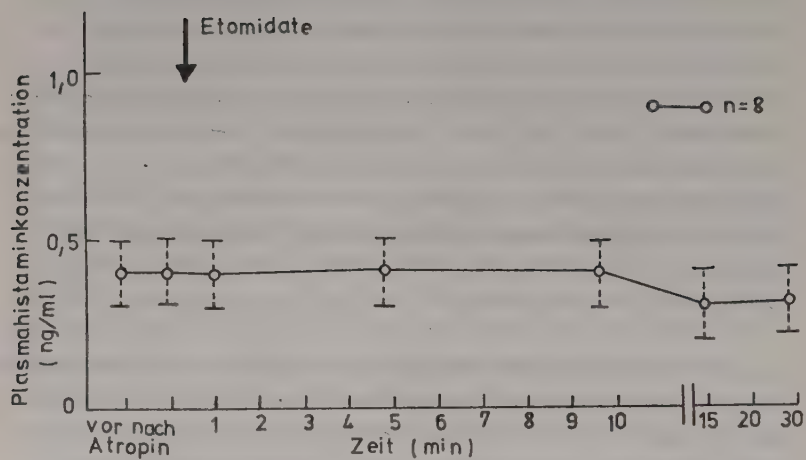


Abb.: 1 Plasmahistaminkonzentration nach intravenöser Injektion von Etomidate
○—○ → 8 Probanden ohne Plasmahistaminanstieg

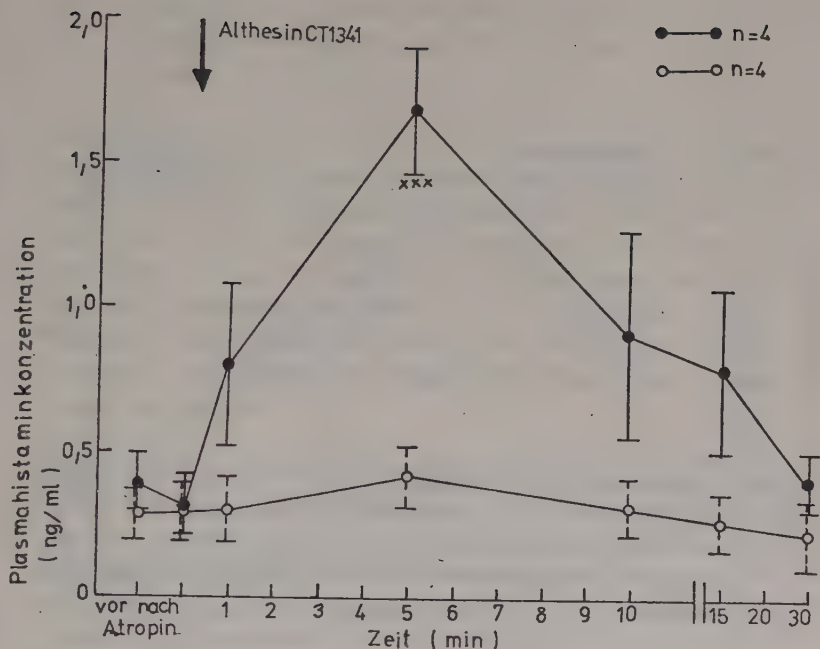


Abb.: 2 Plasmahistaminkonzentration nach intravenöser Injektion von Althesin CT1341.

- — ● → 4 Probanden mit Plasmahistaminanstieg
- — ○ → 4 Probanden ohne Plasmahistaminanstieg
- x x x → $p < 0,001$ (Signifikanz)

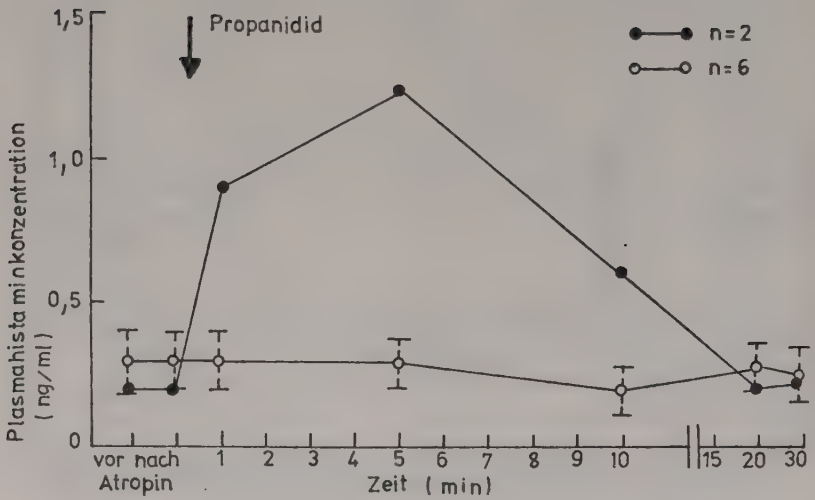


Abb.: 3 Plasmahistaminkonzentration nach intravenöser Injektion von Propanidid.

●—● → 2 Probanden mit Plasmahistaminanstieg

○—○ → 6 Probanden ohne Plasmahistaminanstieg

II. Herzfrequenz und Blutdruck nach Etomidate,
 Althesin CT1341, Propanidid und Cremophor EL
 (Abb.: 4,5,6,7,8,9)

Nach Applikation von Althesin CT1341 ergab sich eine signifikante Hypotension in den ersten ein bis drei Minuten von etwa 15% gegenüber dem Ausgangswert (Abb.: 11b, 12b, Tab.: 2,5). Ähnliches hat auch Patschke et al. (36) und Benke et al. (2) berichtet. Wir beobachteten weiterhin eine leichte Tachykardie, die ihr Maximum in der zweiten Minute erreichte (Abb.: 10b, Tab.: 5), im Vergleich zu Thiopental und Propanidid (18,27) aber deutlich länger andauerte.

Bei Etomidate zeigte sich dagegen bei allen Versuchspersonen eine hohe Kreislaufstabilität (Abb.: 11a,12a, Tab.: 1). Systolischer und diastolischer Blutdruck blieben unverändert und die Herzfrequenz stieg nur von 75 auf 85 Schläge in der Minute (Abb.: 10a). Dieser Anstieg ließ sich statistisch als signifikant sichern.

Bei denselben Probanden fiel nach Propanidid der Blutdruck in der ersten und zweiten Minute signifikant ab, und zwar der systolische stärker als der diastolische (Abb.: 11a,12a, Tab.: 3). Zugleich kam es zu einer beträchtlichen Tachykardie mit einer Frequenzsteigerung von 60% in der ersten und zweiten Minute (Tab.: 5). Nach fünf Minuten waren die Ausgangswerte weitgehend wieder erreicht.

Cremophor EL zeigte bei denselben Testpersonen, die Althesin CT1341 erhalten hatten, keinen signifikanten Einfluß auf Blutdruck und Herzfrequenz (Abb.: 10b,11b,

12, Tab.: 4). Hierauf wurde bereits von Lorenz et al. hingewiesen (26,27).

Die Abweichung von Herzfrequenz und Blutdruck in Prozentzahlen zeigt Tabelle 5. Zusätzlich wurde noch der Zeitpunkt des Maximalwertes angegeben.

Etomidate (n = 8)

Zeit nach der Injektion (min)	Herzfrequenz (Schläge/min)	Blutdruck (mm Hg)	
		systolisch	diastolisch
0	69,12 ± 5,20	128,12 ± 3,27	78,75 ± 2,80
1	86,00 ± 5,66 (p < 0,01)	133,12 ± 2,92 (p < 0,05)	78,75 ± 2,46
2	84,50 ± 6,49	127,50 ± 2,67	78,12 ± 1,62 (p < 0,1)
3	77,50 ± 7,29 (p < 0,25)	126,25 ± 3,10 (p < 0,1)	78,12 ± 2,30
4	77,50 ± 4,34	126,87 ± 3,01	77,50 ± 2,31
5	77,50 ± 4,84	126,87 ± 2,98	78,75 ± 2,06
10	75,00 ± 3,68	130,00 ± 4,12	81,87 ± 4,22
15	71,50 ± 5,42	131,87 ± 4,22	86,25 ± 3,95
30	69,85 ± 5,16	128,87 ± 2,80	81,25 ± 3,75

Signifikanz des
Wertes in der

10.

(p < 0,05)

min zum Ausgangs-
wert

Tabelle 1: Herzfrequenz und Blutdruck nach Etomidate.
Mittelwerte mit Standardabweichung;
Signifikanz p, errechnet zu dem jeweils
vorausgehenden Wert.

Althesin CT1341 (n = 8)

Zeit nach der Injektion (min)	Herzfrequenz (Schläge/min)	Blutdruck (mm Hg)	
		systolisch	diastolisch
0	74,25 ± 3,97	123,75 ± 2,06	76,87 ± 1,87
1	92,50 ± 5,59 (p < 0,005)	114,37 ± 3,46 (p < 0,025)	68,75 ± 1,83 (p < 0,005)
2	102,75 ± 3,62 (p < 0,05)	112,50 ± 4,63	67,50 ± 2,50
3	95,75 ± 2,34 (p < 0,1)	110,00 ± 3,90 (p < 0,1)	65,00 ± 1,89 (p < 0,1)
4	94,00 ± 3,55	110,00 ± 2,11	68,12 ± 3,27
5	89,00 ± 4,71	111,25 ± 2,09	68,75 ± 2,63
10	76,50 ± 4,17	113,12 ± 1,98	71,25 ± 1,25
15	76,00 ± 3,62	115,00 ± 2,31	71,87 ± 1,60
30	76,00 ± 3,55		

Signifikanz des

Wertes in der

10.

(p < 0,0025)

(p < 0,05)

min zum Ausgangs-
wert

Tabelle 2: Herzfrequenz und Blutdruck nach Althesin CT1341.
Mittelwerte mit Standardabweichung;
Signifikanz p, errechnet zu dem jeweils
vorausgehenden Wert.

Propanidid (n = 8)

Zeit nach der Injektion (min)	Herzfrequenz (Schläge/min)	Blutdruck (mm Hg)	
		systolisch	diastolisch
0	72,33 ± 7,39	124,17 ± 4,55	73,33 ± 2,11
1	110,67 ± 7,89 (p < 0,0025)	105,83 ± 3,28 (p < 0,005)	63,33 ± 1,67 (p < 0,01)
2	115,67 ± 4,76	105,00 ± 1,82	65,83 ± 2,08
3	97,50 ± 6,35 (p < 0,025)	110,83 ± 3,74	74,17 ± 2,14 (p < 0,05)
4	95,50 ± 6,13	111,67 ± 4,74	75,00 ± 2,88
5	85,33 ± 7,57 (p < 0,05)	118,33 ± 4,95 (p < 0,0025)	78,33 ± 2,79 (p < 0,0125)
10	74,67 ± 3,52	126,67 ± 4,41	81,67 ± 3,82

Signifikanz des

Wertes in der

10.

(p < 0,01)

min zum Ausgangs-

wert

Tabelle 3: Herzfrequenz und Blutdruck nach Propanidid.
Mittelwerte mit Standardabweichung;
Signifikanz p, errechnet zu dem jeweils
vorausgehenden Wert.

Cremophor EL (n = 8)

Zeit nach der Injektion (min)	Herzfrequenz (Schläge/min)	Blutdruck (mm Hg)	
		systolisch	diastolisch
0	70,62 ± 4,39	118,75 ± 3,98	73,12 ± 3,40
1	71,25 ± 3,50	121,25 ± 4,88	76,25 ± 2,28 (p 0,1)
2	72,50 ± 3,92	117,50 ± 5,00 (p < 0,1)	76,25 ± 3,60
3	68,00 ± 3,73 (p < 0,1)	116,87 ± 5,34	73,75 ± 3,98 (p < 0,025)
4	67,50 ± 4,03	117,50 ± 5,59	74,37 ± 3,84
5	68,00 ± 4,48	116,25 ± 5,57	74,37 ± 3,79
10	67,37 ± 4,29	114,44 ± 4,63 (p < 0,1)	75,00 ± 3,59

Signifikanz des
Wertes in der

10.	(p < 0,1)	(p < 0,05)	(p < 0,1)
-----	-----------	------------	-----------

min zum Ausgangs-
wert

Tabelle 4: Herzfrequenz und Blutdruck nach Cremophor EL.
Mittelwerte mit Standardabweichung;
Signifikanz p, errechnet zu dem jeweils
vorausgehenden Wert.

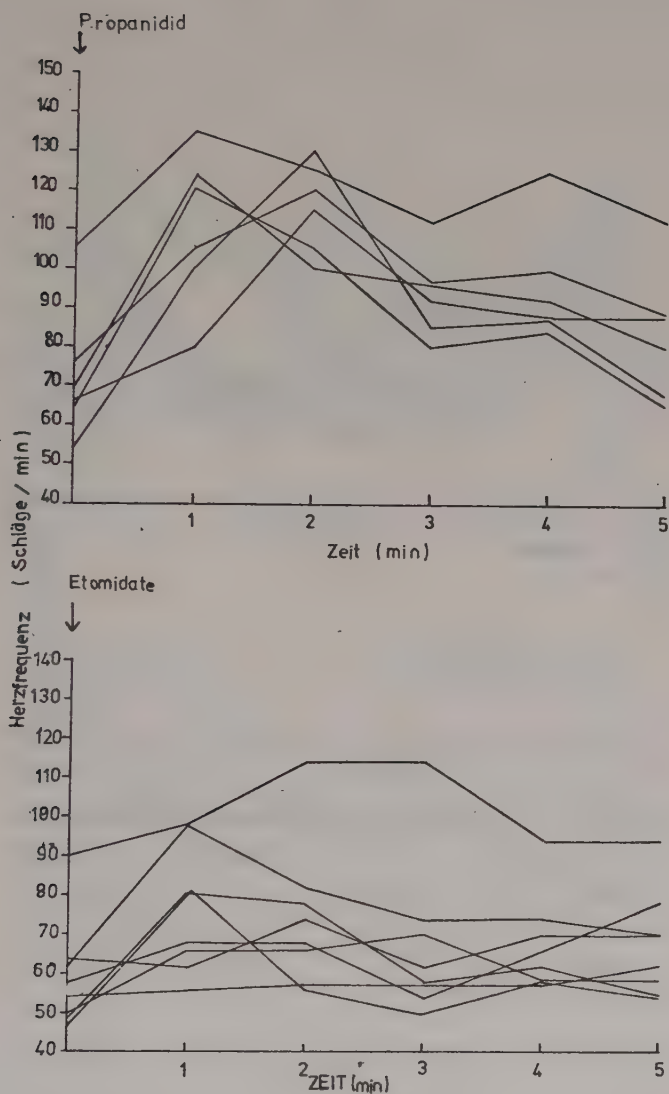


Abb.: 4 Meßwerte der Herzfrequenz aller Probanden in den ersten fünf Minuten nach intravenöser Injektion von Propanidid und Etomidate.

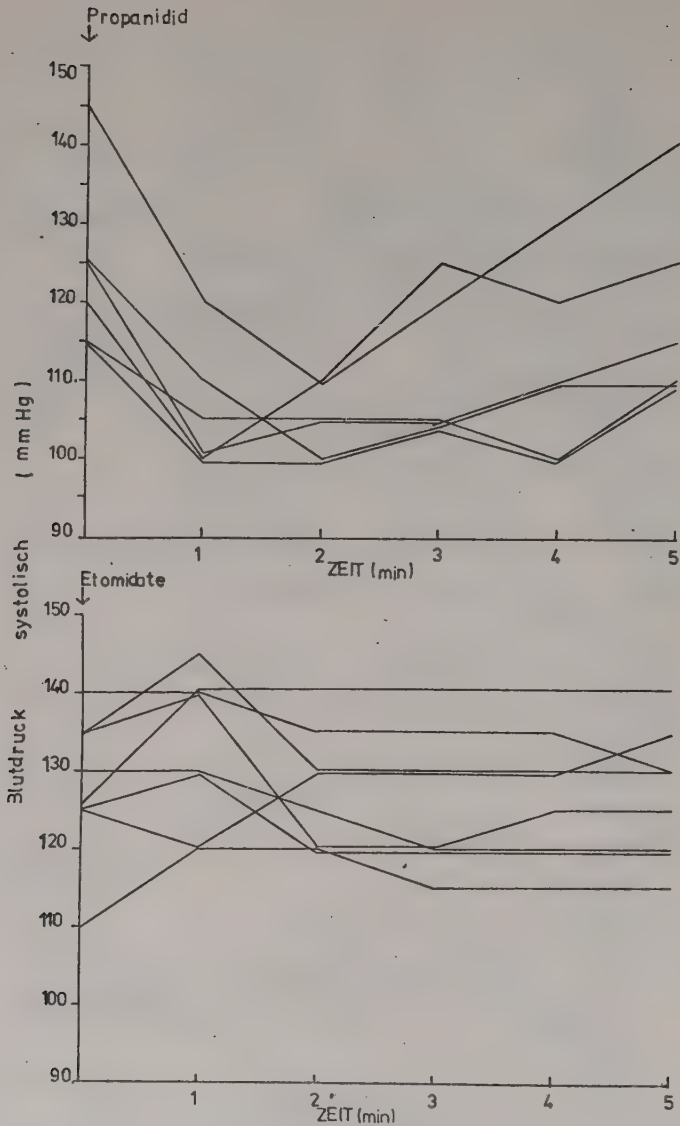


Abb.: 5 Meßwerte des systolischen Blutdrucks aller Probanden in den ersten fünf Minuten nach intravenöser Injektion von Propanidid und Etomidate.

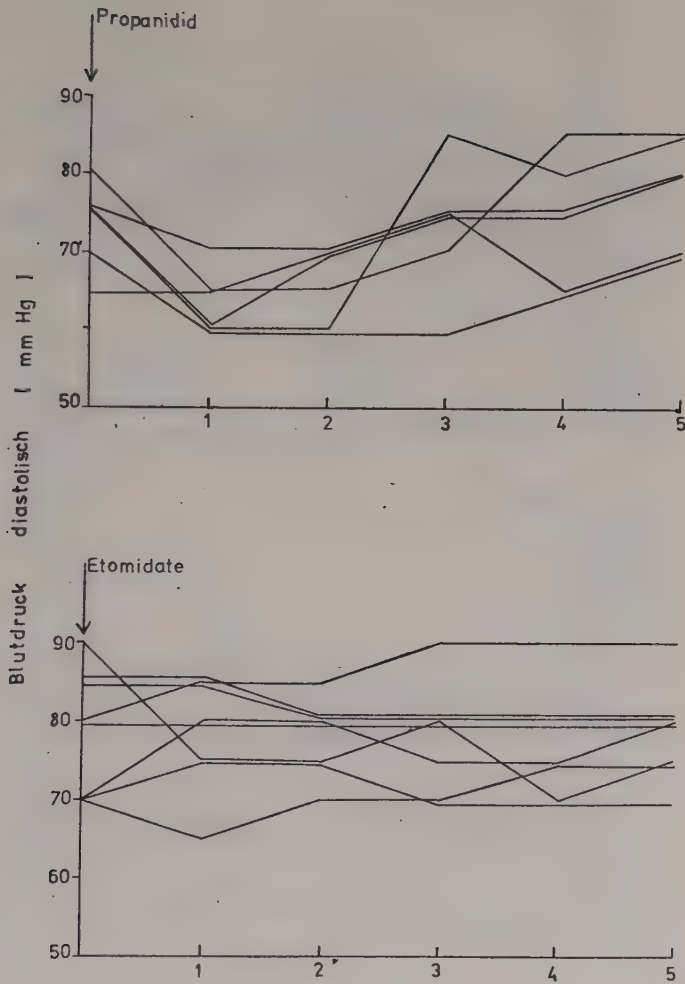


Abb.: 6 Meßwerte des diastolischen Blutdrucks aller Probanden in den ersten fünf Minuten nach intravenöser Injektion von Propanidid und Etomidate.

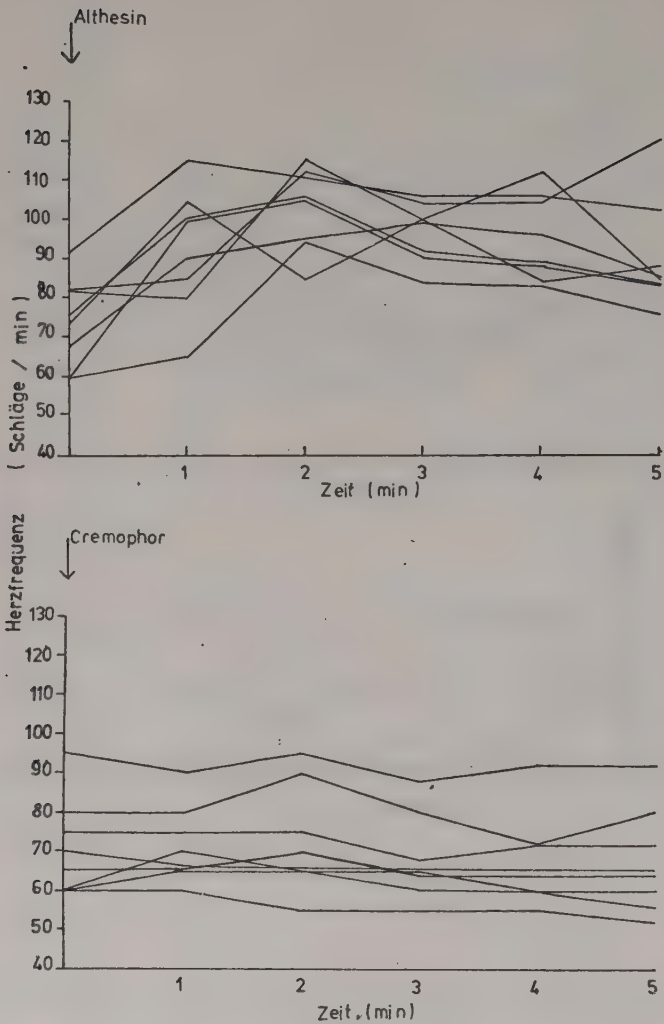


Abb.: 7 Meßwerte der Herzfrequenz aller Probanden in den ersten fünf Minuten nach intravenöser Injektion von Althesin OT1341 und Cremophor EL.

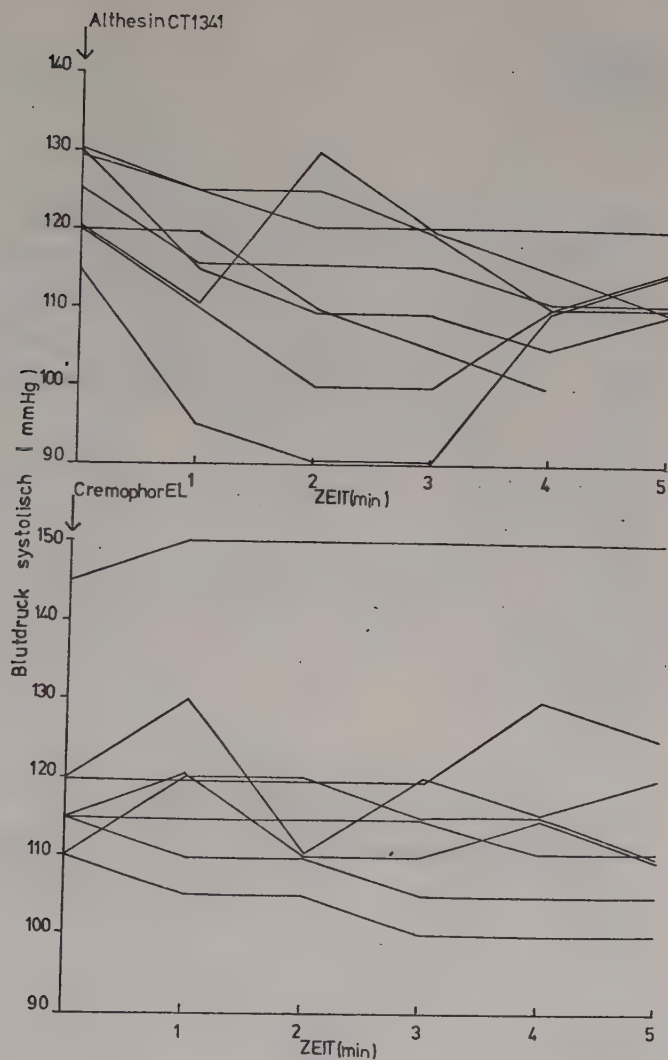


Abb.: 8 Meßwerte des systolischen Blutdrucks aller Pro-
banden in den ersten fünf Minuten nach intra-
venöser Injektion von Althesin CT1341 und
Cremophor EL.

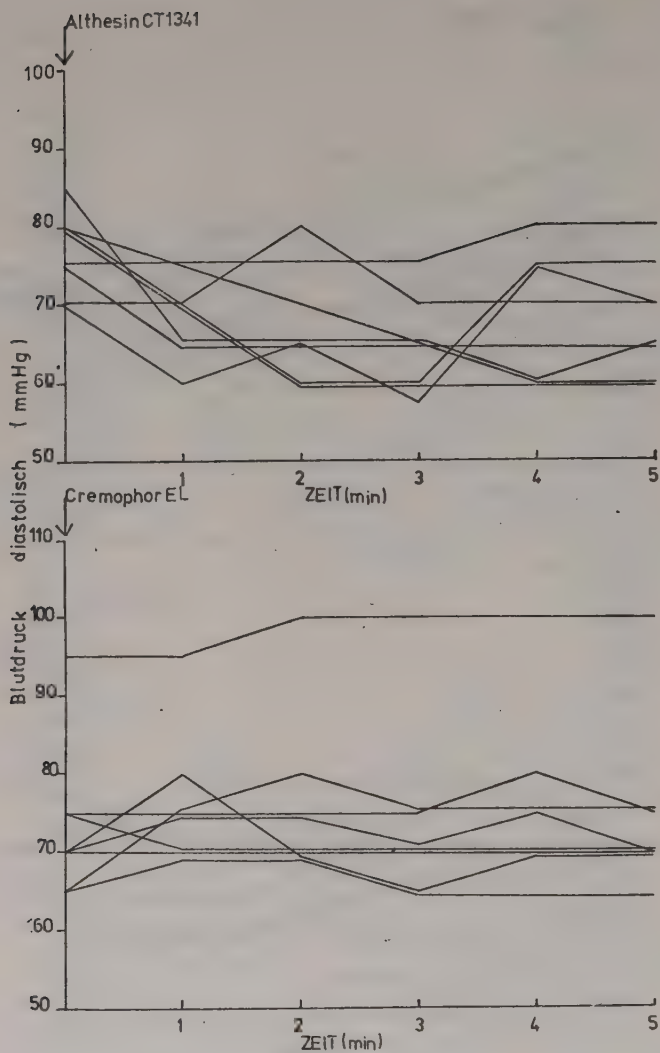


Abb.: 9 Meßwerte des diastolischen Blutdrucks aller Probanden in den ersten fünf Minuten nach intra-venöser Injektion von Althesin CT1341 und Cremophor EL.

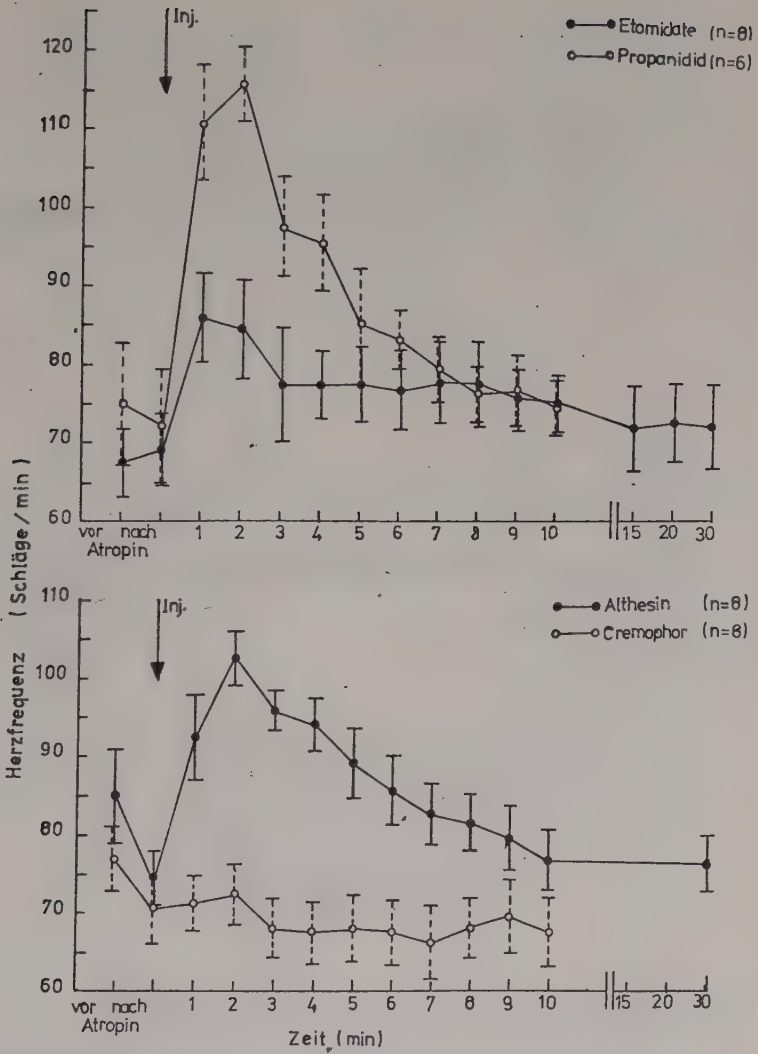


Abb.: 10 Mittelwerte der Herzfrequenz mit Standardabweichung.

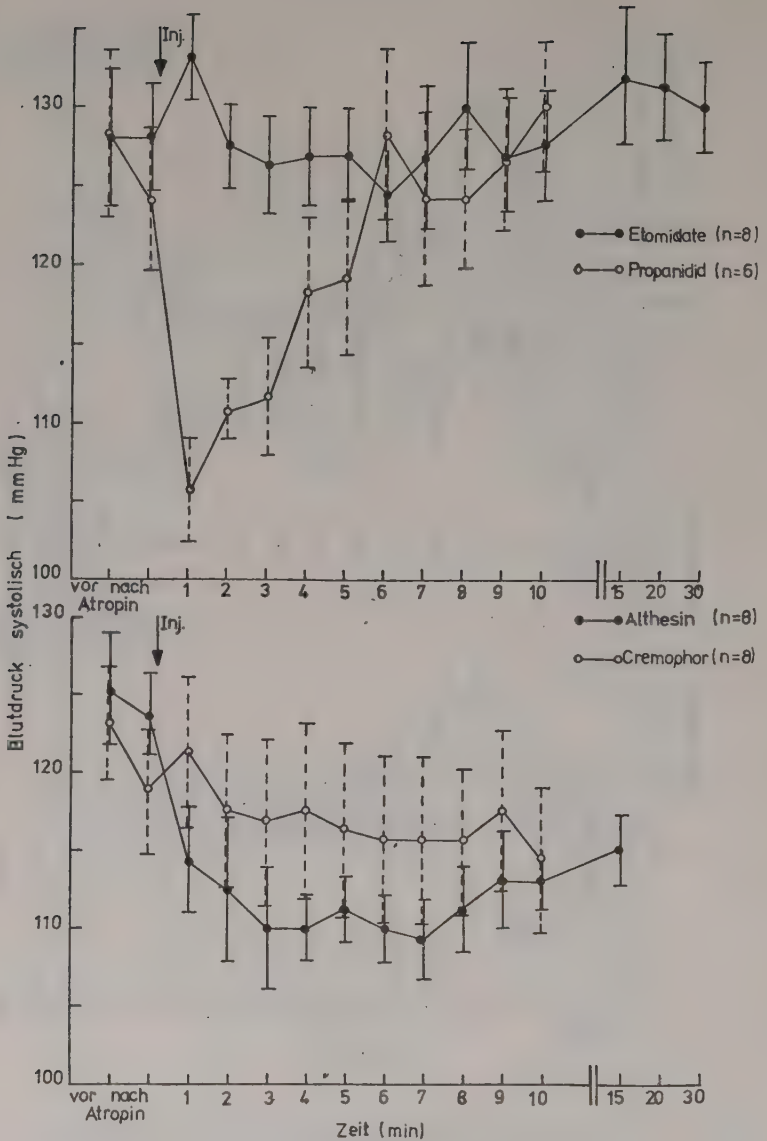


Abb.: 11 Mittelwerte des systolischen Blutdrucks mit Standardabweichung.

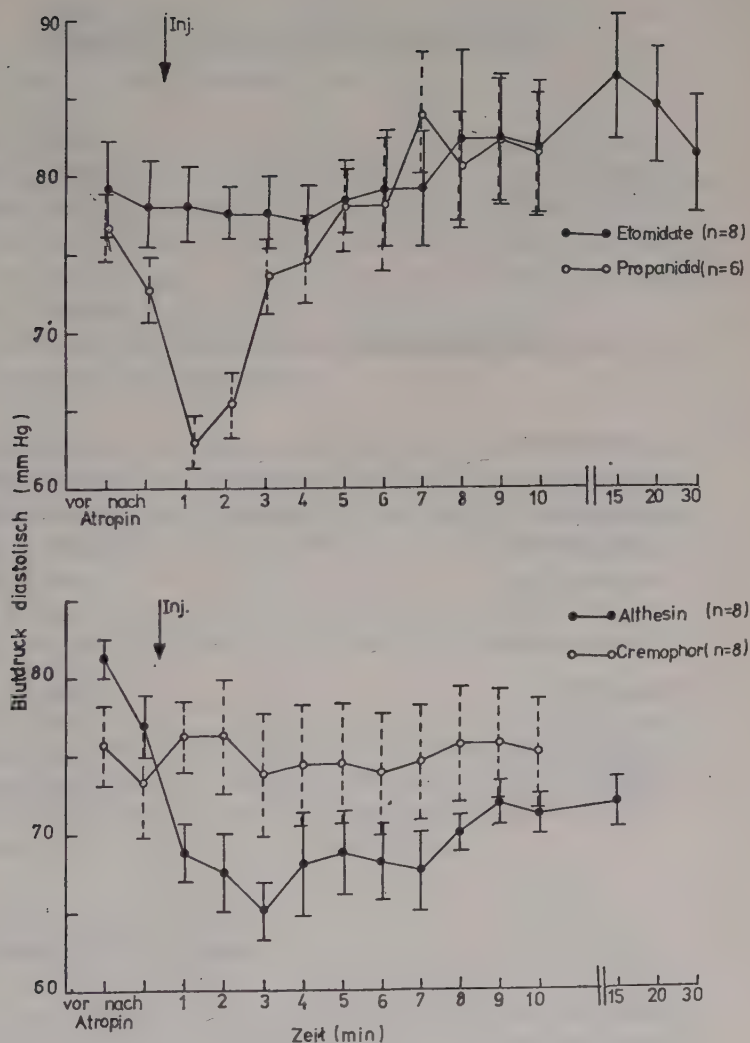


Abb.: 12 Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks mit Standardabweichung.

I. STEIGERUNG DER HERZFREQUENZ IN PROZENT

ETOMIDATE	30 %	(max. 1.min)
PROPANIDID	60 %	(max. 2.min)
ALTHESIN CT1341	38 %	(max. 2.min)
CREMOPHOR EL	3 %	(max. 2.min)

II. BLUTDRUCKABFALL IN PROZENT

systolisch

ETOMIDATE	3 %	(max. 6.min)
PROPANIDID	16 %	(max. 2.min)
ALTHESIN CT1341	11 %	(max. 3.min)
CREMOPHOR EL	3 %	(max. 6.min)

diastolisch

ETOMIDATE	2 %	(max. 4.min)
PROPANIDID	13 %	(max. 1.min)
ALTHESIN CT1341	16 %	(max. 3.min)
CREMOPHOR EL	0 %	(max. 6.min)

Tabelle 5: Änderung von Herzfrequenz und Blutdruck in Prozent mit Angabe des Zeitpunktes, an dem der Maximalwert erreicht wurde.

III. Gesamtleukozyten, basophile und eosinophile Granulozyten nach Etomidate, Althesin CT1341, Propanidid und Cremophor EL

Nach Applikation von Althesin CT1341 wurde bei vier Versuchspersonen, die einen deutlichen Anstieg des Plasmahistaminspiegel zeigten, ein beträchtlicher Abfall der Basophilen bis zur fünfzehnten Minute gezählt, und zwar von 52 auf 27, der sich auch nach dreißig Minuten noch nicht veränderte.

Die eosinophilen Granulozyten fielen bei diesen Probanden ebenfalls ab (Abb.: 14).

Im Gegensatz hierzu waren bei den vier anderen Versuchspersonen keine Veränderungen im Blutbild zu beobachten; auch nach Gabe von Cremophor EL wurden derartige rasche Verschiebungen im weißen Blutbild nicht gesehen (Abb.: 14).

Nach Injektion von Etomidate war das Blutbild unverändert, ein Basophilenabfall konnte nicht gemessen werden (Abb.: 13).

Nach Propanidid nahmen zwar die basophilen, nicht aber die eosinophilen Granulozyten ab (Abb.: 15). Letztere zeigten sogar einen leichten Abstieg, wie bereits von Lorenz et al. (26,27) berichtet wurde.

Cremophor EL hatte keinen Einfluß auf das Blutbild und die Gesamtleukozytenzahl (Abb.: 16).

Ob die Veränderungen im Blutbild zur Histaminfreisetzung ursächlich in Beziehung stehen ist nicht sicher, aber bei dem Verhalten der basophilen Granulozyten nicht ausgeschlossen.

Histaminbestimmung im Vollblut läßt sich unter derartigen Veränderungen zum Zwecke eines Nachweises von Histaminfreisetzung nicht verwenden. Sie wurde deshalb in dieser Studie gar nicht durchgeführt.

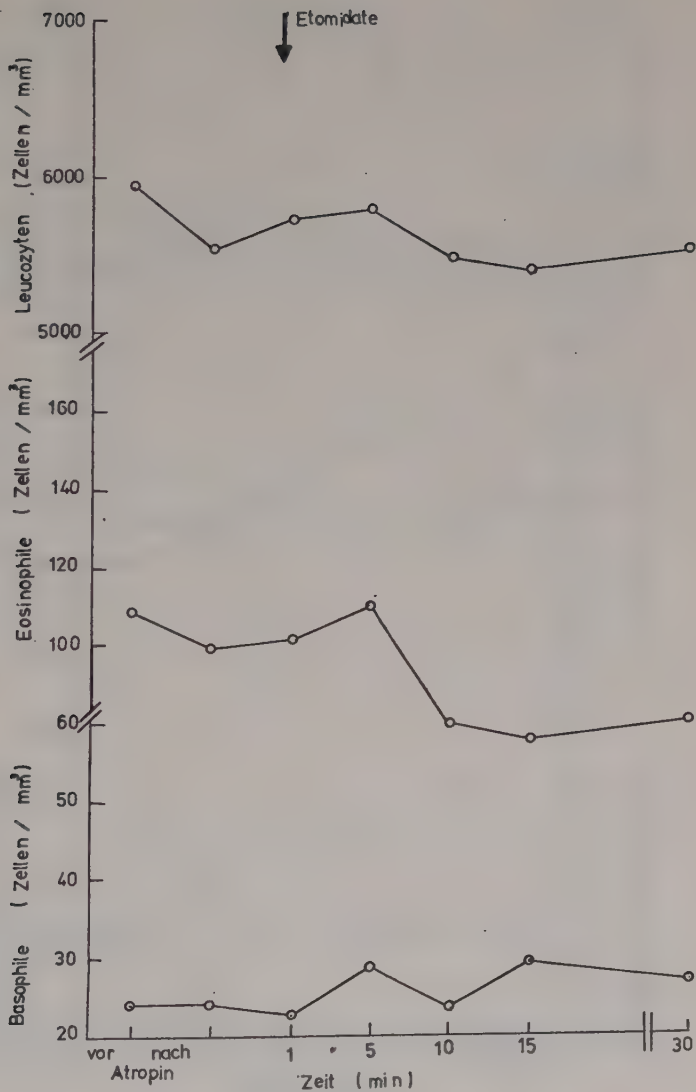


Abb.: 13 Mittelwerte der Gesamtleukozyten, der basophilen und eosinophilen Granulozyten im venösen Blut der Testpersonen nach i.v. Applikation von Etomidate.

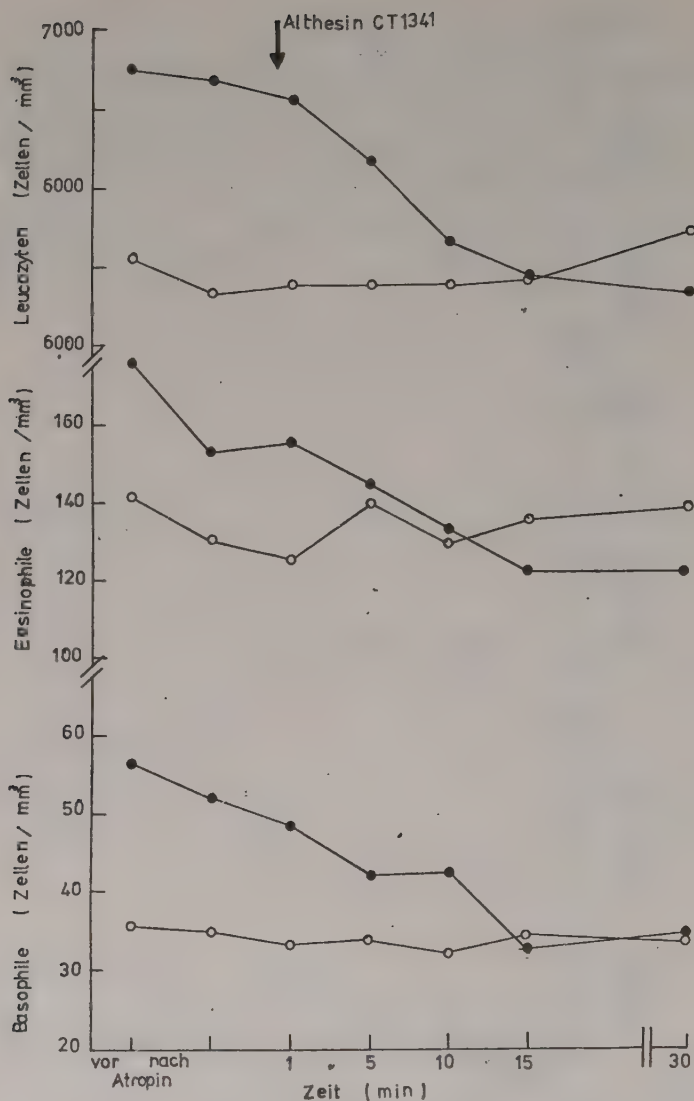


Abb.: 14 Mittelwerte der Gesamtleukozyten, der basophilen und eosinophilen Granulozyten im venösen Blut der Testpersonen nach i.v. Applikation von Althesin CT1341.

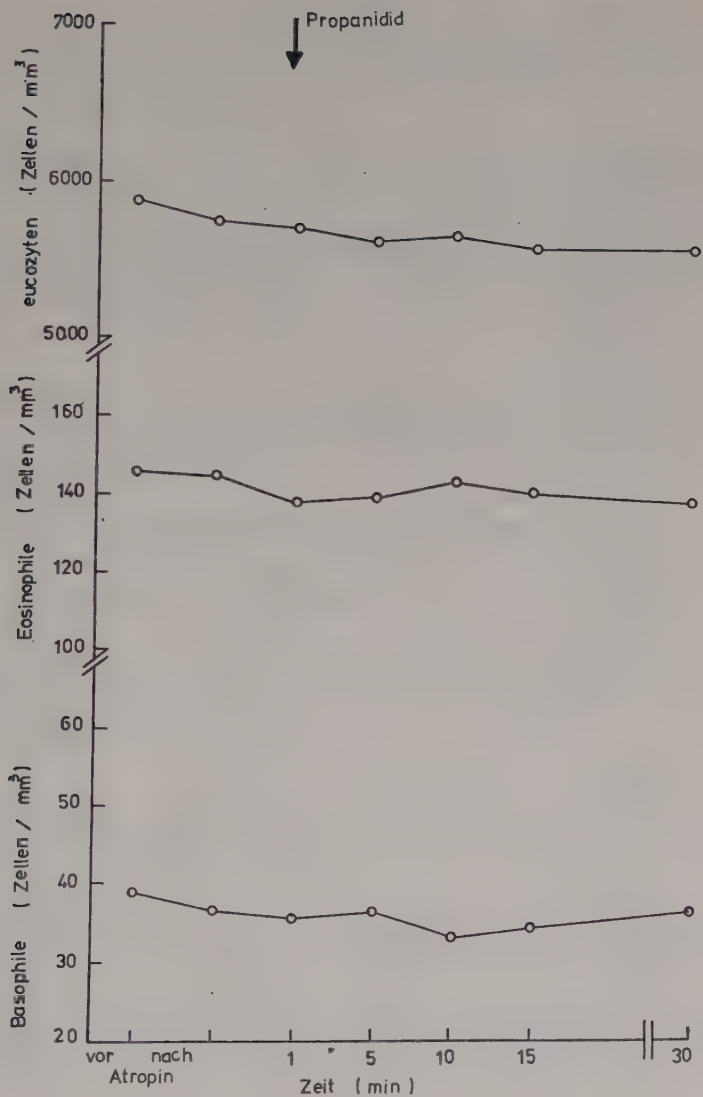


Abb.: 15 Mittelwerte der Gesamtleukozyten, der basophilen und eosinophilen Granulozyten im venösen Blut von Testpersonen nach i.v. Applikation von Propanidid.

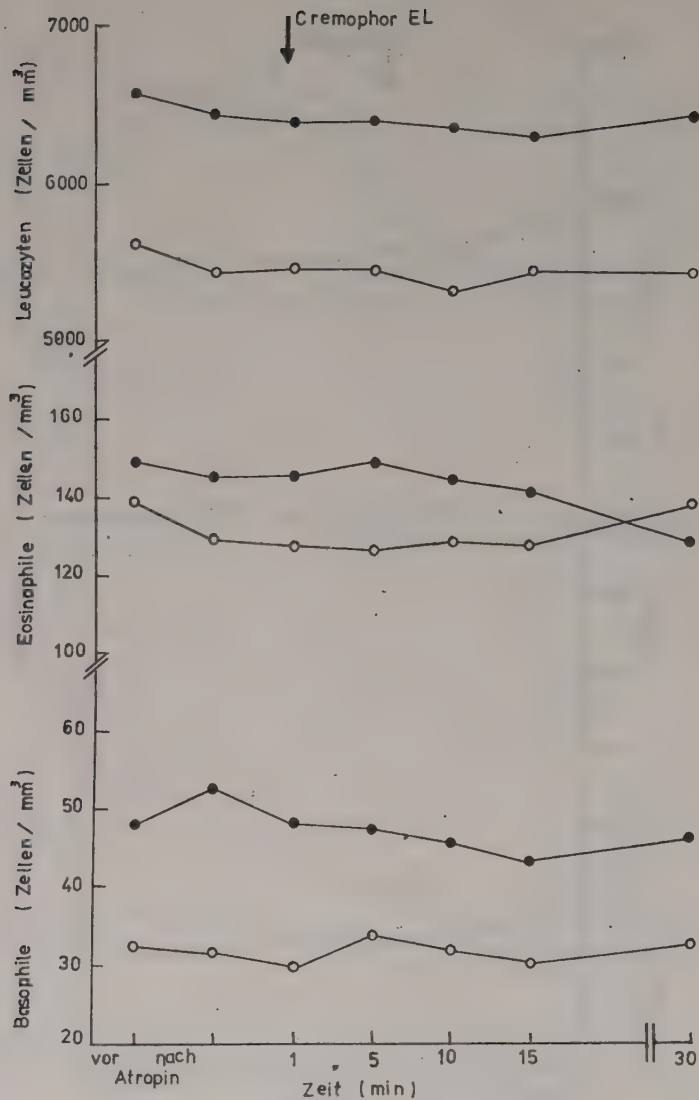


Abb.: 16 Mittelwerte der Gesamtleukozyten, der basophilen und eosinophilen Granulozyten im venösen Blut der Testpersonen nach i.v. Applikation von Cremophor EL.

IV. Plasmahistaminkonzentration, Herzfrequenz, Blutdruck und Blutbild der Testperson (Vp.Hal.) nach Althesin CT1341

Bei der Testperson (Vp.Hal.) kam es nach Althesin CT1341 zu einer enormen Erhöhung der Plasmahistaminkonzentration von 0,4 ng/ml auf 3,8 ng/ml, die sich bis zur fünfzehnten Minute mit 3,5 ng/ml hielt. Erst in der dreißigsten Minute wurde mit 0,8 ng/ml der Ausgangswert wieder annähernd erreicht (Abb.: 17a).

Die basophilen Granulozyten zeigten einen Abfall um 60%, der auch nach der dreißigsten Minute noch nicht wieder aufgehoben war (Abb.: 17b).

Der Blutdruck fiel kurzzeitig um etwa 25 mm Hg ab (Abb.: 17d), was allerdings nicht auf eine Histaminfreisetzung zurückgeführt werden kann.

Dagegen fällt eine länger dauernde leichte Tachykardie auf (Abb.: 17c), als deren partielle Ursache Histamin nicht auszuschließen ist.

Dieselbe Versuchsperson zeigte nach Gabe von Cremophor EL vierzehn Tage nach der Narkose mit Althesin CT1341 keine signifikanten Veränderungen in Blutbild, Blutdruck und Herzfrequenz.

Die Testperson (Vp.Hal.) stellt hinsichtlich der Histaminfreisetzung bereits einen Grenzfall dar, der bei einer erneuten Gabe von Althesin CT1341 unter ungünstigen Umständen (11,22) möglicherweise eine stärkere Reaktion mit entsprechender klinischer Symptomatik entwickeln könnte.

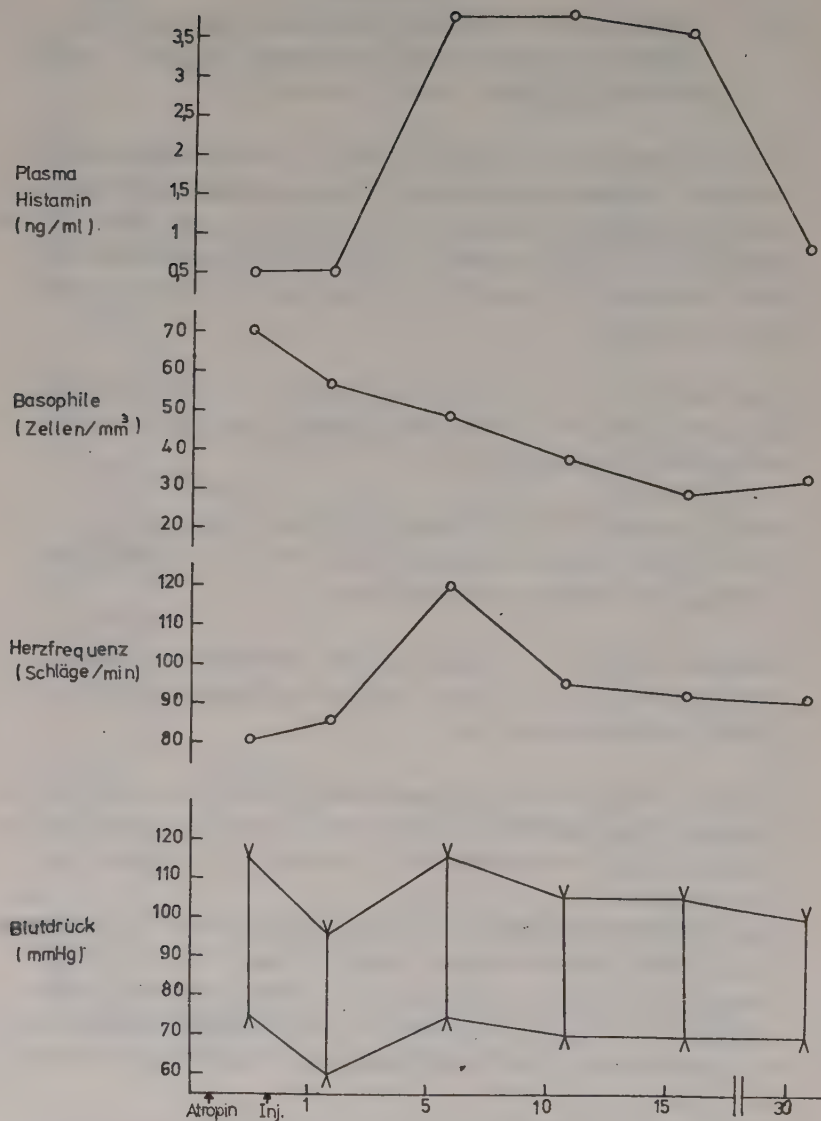


Abb.: 17 Plasmahistaminkonzentration, Basophilengehalt des venösen Blutes, Herzfrequenz und arterieller Blutdruck der Versuchsperson Hal. nach Injektion von Althesin CT1341.

V. Klinische Nebenwirkungen nach Etomidate,
Althesin CT1341, Propanidid und Cremophor

Außer den beschriebenen Kreislaufveränderungen sind uns die in Tabelle 6 aufgeführten klinischen Nebenwirkungen nach Gabe der genannten Pharmaka aufgefallen.

Die nach Etomidate in 50% der Fälle auftretenden Muskelbewegungen können als Myokloni bezeichnet werden. Darüber wird von Penzel (37) ausführlich berichtet. Diese Myokloni konnten sowohl im klinisch-pharmakologischen Experiment an Versuchspersonen, wie auch in der Klinik mit 1 mg/10 kg KG Diazepam (Valium^R) weitgehend ausgeschaltet werden.

Muskelbewegungen wurden aber auch nach Althesin CT1341, seltener nach Propanidid beobachtet.

Erytheme im Bereich der oberen Körperhälfte fanden wir vor allem nach Propanidid und Althesin CT1341, in einem Fall auch nach Cremophor EL, dagegen nicht nach Etomidate. Möglicherweise beruhen diese Erytheme auf einer Freisetzung von Histamin in der Haut.

Hyperventilation wurde nach Propanidid immer beobachtet, mit und ohne nachfolgender Apnoe, auch in vier Fällen mit Althesin CT1341, nicht aber nach Etomidate.

Damit erscheint Etomidate hinsichtlich des Fehlens von klinischen Nebenwirkungen die übrigen untersuchten Pharmaka zu übertreffen.

Zusätzlich wurden die Probanden sofort nach dem Erwachen aus der Narkose nach ihren subjektiven Empfindungen

befragt. Bei Etomidate gaben 87% ein sehr angenehmes, fast euphorisches Gefühl an. Drei Probanden fühlten sich schlapp und schläfrig.

Nach Althesin CT1341 und Propanidid klagten 50% über Müdigkeit und Abgeschlagenheit und nur je ein Proband befand sich in einer etwas euphorischen Stimmungslage.

Eine halbe Stunde nach Beendigung der Narkose mit Etomidate oder Propanidid fühlten sich 50% der Probanden schlapp, nach Althesin CT1341 aber noch 75%.

Die mittlere Schlafdauer betrug für Etomidate vier Minuten und dreißig Sekunden, für Althesin CT1341 acht Minuten und dreißig Sekunden und für Propanidid drei Minuten. Damit liegt Etomidate mit seiner Wirkungsdauer bei unseren Konzentrationen etwa zwischen Propanidid und Althesin CT1341.

Die Narkose mit Etomidate wurde auf Grund seiner leicht euphorisierenden Wirkung von den Testpersonen als besonders angenehm empfunden.

<u>Datum</u>	<u>Etomidate</u>	<u>Althesin</u>	<u>Propanidid</u>	<u>Cremophor</u>
	9.-13.5.1972	3.-5.7.1972	3.-5.7.1972	10.-18.7.1972
Muskelbewegungen	4	4	1	0
Augenbewegungen	0	6	0	0
Tremor	2	0	0	0
Rötung (Hals, Gesicht, Brust)	0	3	4	1
Hyperventilation	0	2	8	0
Hyperventilation + Apnoe	0	2	1	0

Tabelle 6: Klinische Nebenwirkungen nach i.v. Applikation von Etomidate, Althesin CT1341, Propanidid und Cremophor EL.

D. DISKUSSION

Untersuchungen über die Histaminfreisetzung durch Pharmaka wurden früher am Menschen nur sehr selten durchgeführt, doch ließen Nebenerscheinungen einiger Arzneimittel die Beteiligung des Histamins vermuten. Nachdem in den letzten Jahren die Bedeutung des Histamins für den menschlichen Organismus immer besser erkannt und die Auswirkungen auf Kreislaufgeschehen und Stoffwechselaktivität erforscht wurde, rückt eine mögliche Histaminfreisetzung neuer Pharmaka immer mehr in den Vordergrund.

Mit Hilfe indirekter Methoden konnte bereits Lorenz et al. (24), Kay (21) und Johns (20) eine Histaminfreisetzung wahrscheinlich machen. Diese indirekten Bestimmungen sind aber weitgehend unspezifisch und sollten deshalb nur bei Kombination mehrerer dieser Verfahren Verwendung finden: Hypotension im peripheren Kreislauf, Anstieg der Herzfrequenz, eventuell Magensaftsekretion und Hauttests. Auf jeden Fall sollte man diese indirekten Methoden immer mit einer direkten Histaminbestimmung, wie wir sie bei uns vorgenommen haben, kombinieren.

Aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen konnten wir nachweisen, daß bei Propanidid und Althesin CT1341 eine chemische Histaminfreisetzung stattfindet.

In der bisherigen Literatur konnten noch keine Hinweise auf eine Histaminfreisetzung nach Althesin CT1341 gefunden werden (3,4,5).

Swerdlow (44) berichtet über 108 Narkosen bei verschiedenen Eingriffen. Er gibt dabei einen Blutdruckabfall

und einen Anstieg der Pulsrate und der Atemfrequenz an.

Clarke (5) schreibt, daß Althesin CT1341 fast keine ernstesten Nebenwirkungen zeige. Erst bei höheren Dosen beschreibt er häufigere Hypotensionen und Atemdepression.

Hempelmann (16,17) hat nach der Durchführung von Kurznarkosen mit Althesin CT1341 einen Blutdruckabfall von 20% und einen Herzfrequenzanstieg von 11% gefunden. Aus seinen klinischen Beobachtungen hat er auf eine mögliche allergische Reaktion geschlossen, und somit eine Histaminausschüttung wahrscheinlich gemacht.

Daß das Kurznarkotikum Propanidid ebenfalls Histamin freisetzt, wurde von der Arbeitsgruppe Doenicke und Lorenz (10,24) schon mehrfach berichtet. Diese Autoren haben einen signifikanten Vollbluthistaminspiegel nach Propanidid beschrieben, weitere (8,12) berichten über initial auftretende Hypotensionen und starken Herzfrequenzanstieg, die aber nach einigen Minuten wieder auf den Ausgangswert einpendeln.

Die Beobachtungen über die Kreislaufwirksamkeit des Propanidid lassen keinen direkten Schluß auf eine gleichzeitige Histaminfreisetzung zu, da die gemessenen Werte alle in den ersten fünf Minuten liegen, also einen direkten Effekt des Propanidid bedeuten, die Wirkung des Histamins auf den peripheren Kreislauf aber erst allmählich einsetzt.

Klinische Erscheinungen wie Erytheme, Urtikaria an Gesicht, Hals und Brust in 60% der Fälle nach Propanidid wurden von Doenicke (10,11) und Lorenz (27) als anaphylaktoide Reaktionen beschrieben und auch bei Althesin CT1341

in 40% der Fälle beobachtet.

Bei unseren Versuchen an Freiwilligen traten keine stärkeren oder gar bedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen auf.

Nach Gabe von Etomidate konnten weder ein signifikanter Blutdruckabfall, Basophilenabfall oder Herzfrequenzanstieg noch ein Plasmahistaminanstieg festgestellt werden. Klinische Zeichen einer Histaminfreisetzung konnten ebenfalls nicht beobachtet werden.

Bei der Erprobung in der Klinik - die Arbeitsgruppe Doenicke übersieht inzwischen ca. 5000 Narkosen - konnten allergische Reaktionen auch bei wiederholten Etomidateapplikationen bisher nicht beobachtet werden.

Kurz nach unseren Untersuchungen haben sich einige der Versuchspersonen zu weiteren Narkosen mit Etomidate zur Verfügung gestellt. Vier von ihnen erhielten in kurzen Abständen (innerhalb eines halben Jahres) sechs bis siebenmal Etomidate. In keinem Fall war eine allergische Reaktion aufgetreten (7,9).

Demnach wäre Etomidate zur Zeit das erste und einzige i.v. Narkotikum (Hypnotikum), das kein Histamin freisetzt. Allerdings sollte man mit derartigen Feststellungen in prognostischer Hinsicht vorsichtig sein, da eine Sensibilisierung nach einer mehrmaligen Applikation oder Histaminausschüttung unter bestimmten Bedingungen (z. B. Aktivierung des Komplementsystems) noch nicht auszuschließen sind.

E. ZUSAMMENFASSUNG

An sechzehn freiwilligen Versuchspersonen wurde die Frage einer Histaminfreisetzung nach Etomidate, Althesin CT1341, Propanidid und Cremophor EL durch Plasmahistaminbestimmung untersucht.

Sowohl Althesin CT1341 als auch Propanidid setzen in verschiedener Häufigkeit Histamin frei. Blutdruckveränderungen waren bei beiden Narkotika stark ausgeprägt; die Tachykardie erreichte jeweils in der ersten und zweiten Minute ihr Maximum, was gegen die Histaminfreisetzung als Ursache dieser Reaktion spricht.

Die Histaminfreisetzung war in der Tat nur so stark, (mit Ausnahme eines Grenzfalles) daß keine klinischen Symptome mit Ausnahme von Magensaftsekretion und Erythem erwartet werden konnten.

Nach Etomidate und Cremophor EL war ein Histaminanstieg im Plasma nicht nachweisbar. Veränderungen im Differentialblutbild im Sinne eines Basophilenabfalls war nur nach Althesin CT1341 und Propanidid, nicht aber nach Etomidate und Cremophor EL vorhanden.

Etomidate ist damit das erste i.v. Hypnotikum, bei dessen Anwendung eine Histaminfreisetzung unwahrscheinlich ist.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Beer, R., D. Soga: Die Beeinflussung der linksventrikulären Myokardkontraktilität und Hämodynamik durch Epontol. Intern. Epontol-Symp. vom 10.-12. Juni 1971 in Scheveningen.
2. Benke, A., G. Gogolák, Ch. Stumpf und Ch. Taschakaloff: Vergleichende experimentelle und klinische Untersuchungen von CT1341 und Hydroxydion. Anaesthesist 21, 338 (1972).
3. Campell, D.: Steroid Anaesthesia: An Appraisal of Althesin (CT1341). Anaesthesist 21, 336 (1972).
4. Campell, D., C. Forrester, D. Miller, L. Hutton, J. A. Kennedy, T. D. V. Lawrie, A. R. Lorimer and, D. McCall: A preliminary clinical study of CT1341 - a new steroid Anaesthetic Agent. Brit. J. Anaesth. 43, 14 (1972)
5. Clarke, R. S. J., S. J. Montgomery, J. W. Dundee and J. G. Bovill: Clinical Studies of Induction Agents. XXXIX: CT1341, a new steroid Anaesthetic. Brit. J. Anaesth. 43, 947 (1971)
6. Doenicke, A.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen und klinischer Erfahrungsbericht über ein neues i.v. applizierbares Narkotikum. Internationaler Fortbildungskurs für klinische Anaesthesiologie. Wien, 21.-25. Mai 1973

7. Doenicke, A., J. Kugler: Etomidate-First clinical evaluation of a new intravenous narcotic. (unveröffentlicht).
8. Doenicke, A., J. Kugler, L. Kalmar, H. Bezecky, M. Laub, K. Schmiedinger und B. Slawik: Klinisch experimentelle Untersuchungen mit Propanidid. *Anaesthesist* 22, 255 (1973).
9. Doenicke, A., J. Kugler, G. Penzel, M. Laub, L. Kalmar, I. Bauer, H. Bezecky: Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnotikum. *Anaesthesist* 22, 357 (1973).
10. Doenicke, A., W. Lorenz: Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v. Narkosen. *Biochemische und klinische Aspekte. Der Anaesthesist* 19, 413 (1970).
11. Doenicke, A. und W. Lorenz: Nachweis von Histaminfreisetzung bei hypotensiven Reaktionen nach Propanidid und ihre Therapie mit Cortikosteroiden. *Anaesthesie und Wiederbelebung, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York*. 74, 189 (1973)
12. Doenicke, A., W. Spiess: Analyses of the blood circulation after administration of propanidid. *Acta anaesth. scand.*, Suppl. 17, 53 (1965).
13. Doenicke, A., E. Wagner, K. H. Beetz: Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika (Etomidate, Propanidid, Methohexital). *Anaesth.* 22, 353 (1973).

14. Hamerston,D., L.Elvebach, F.Halberg, R.J.Gully:
Correlation of absolute basophil and eosinophil
counts in blood from institutionalized human subjects.
J.appl.Physiol. 2, 205 (1956).
15. Heinecker,R.: EKG-Fibel, Georg Thieme, Stuttgart
27, (1970).
16. Hempelmann,C., N.Helms, B.Waldhausen, H.Delischau,
P.Walter, S.Piepenbrock: Kreislaufuntersuchungen
über CT1341, einem Steroidanaestetikum, bei Patienten
mit angeborenen und erworbenen Herzfehlern.
Anaesthesist 22, 345 (1973).
17. Hempelmann,C., W.Hempelmann, J.Kahlstorf, S.Piepen-
brock: Erfahrungen mit dem neuen Steroid-Anaestheti-
kum CT1341. Anaesthesist 22, 142 (1973).
18. Henschel,W., G.Buhr: Kreislaufuntersuchungen während
der Propanididkurznarkose. Anaesthesiologie und Wie-
derbelebung 4, 227 (1965).
19. Janssen,P.A.J., C.J.E. Niemegeers, K.H.L.Schellekens,
F.M.Lenaerts: Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(α -methyl-
benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659) a potent,
short-acting and relatively atoxic intravenous hypno-
tic agent in rats. Arzneim.-Forsch.(Drug-Res.)
21, (1971).
20. Johns,G.: Cardiac arrest following induction with pro-
panidid. Brit.J.Anaesth. 42, 74 (1970).
21. Kay,B.: Hypotensive reaction after Propanidid and
Atropin. Brit.med.J. 2, 413 (1969).

22. Kettler, D., H.J.Eberlein, P.G.Spiekermann, H.J.Bretschneider, I.Hensel, L.Cott: Narkosebedingte Veränderungen hämodynamischer Parameter, die den Sauerstoffverbrauch und die Wiederbelebungszeit des Herzens beeinflussen. III.Congr.anaesthesiologiensi europaeus, Prag (1970).
23. Lorenz, W., A.Doenicke: Biochemie und Pharmakologie der Histaminfreisetzung durch intravenöse Narkosemittel und Muskelrelaxantien. Anaesthesie und Wiederbelebungszeit, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 74, 179 (1973)
24. Lorenz, W., A.Doenicke, S.Halbach, C.Krumei und E. Werle: Histaminfreisetzung und Magensaftsekretion bei Narkosen mit Propanidid (Epontol). Klin.Wschr. 47, 154 (1969).
25. Lorenz, W., A.Doenicke, H.P.Harrfeldt, Kamler, Rasche, J.Schara, G.Seidel, Werner: Histaminprobleme. Anaesthesie und Wiederbelebungszeit, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 74, 228 (1973)
26. Lorenz, W., A.Doenicke, R.Meyer, H.J.Reimann, J.Kusche, H.Barth, H.Giesing, M.Hutzel und B.Weissenbacher: An improved method for the determination of histamine release in man: its application in studies with propanidid and thiopentone. Europ.J.Pharmacol. 19, 180 (1971).
27. Lorenz, W., A.Doenicke, R.Meyer, H.J.Reimann, J.Kusche, H.Barth, H.Giesing, M.Hutzel, B.Weissenbacher: Histamine release in man by propanidid and thiopentone: Pharmacological effects and clinical consequences. Brit.J.Anaesth. 44, 355 (1972).

28. Lorenz, W., A. Doenicke, R. Meyer, H. J. Reimann und E. Werle: Histamine release in man as cause of hypotensive reactions after anaesthesia with propanidid. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. suppl. to Vol. 270, 90 (1971).
29. Lorenz, W., A. Doenicke, H. J. Reimann, M. Thermann, R. Tauber, A. Schmal, P. Dormann, H. Hensel, M. Hamelmann und E. Werle: Plasma Histamine Determination in Man and Dog Following the Infusion of Plasma Substitutes: Models for Histamine Release under Pathological Conditions. Agent and Actions. 3, 183 (1973).
30. Lorenz, W., A. Doenicke, G. Feifel, K. Messmer, R. Meyer, L. Bennesch, H. Barth, J. Kusche, M. Hutzel und E. Werle: Histamine release in man by propanidid (Epontol), gelatin (Haemaccel), histalog, pentagastrin and insulin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 266, 396 (1970).
31. Lorenz, W., H. J. Reimann, H. Barth, J. Kusche, R. Meyer, A. Doenicke, M. Hutzel: A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma. Hoppe-Seyler's Z. physiolog. chem. 353, 911 (1972).
32. Lorenz, W., A. Schauer, St. Heitland, R. Calvoer, E. Werle: Biochemical and histochemical studies on the distribution of histamine in the digestive tract of man, dog and other mammal-. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmakol. 265, 81 (1969).

33. Lorenz, W., A. Schmol, H. J. Reimann, R. Tauber, G. Mann, H. Barth, J. Kusche, W. Seidel, A. Doenicke, H. Hamelmann und E. Werle: Histamine release in man, dog and pig: problems of its determination and evaluation under various pharmacological and clinical conditions. J. Pharmacol. (Paris) 2, 526 (1972).
34. Moore, J. E., G. W. James: A simple direct method for absolute basophil leucocyte count. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 83, 601 (1953).
35. Müller, R., O. Seifert, H. v. Kress: Taschenbuch der medizinisch klinischen Diagnostik. J. F. Bergmann, München, S. 453.
36. Patschke, D., J. B. Brückner, A. Reinecke, P. Schmicke, J. Tarnow, H. J. Eberlein: Experimentelle Untersuchungen der Kreislaufwirkungen von CT1341, einem neuen Stero-
idanaesthetikum. Anaesthesist 21, 338 (1972).
37. Penzel, G.: Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Eto-
midate, einem neuen barbituratfreien, i.v. applizier-
baren Hypnotikum. Dissertation München 1974
38. Scholtan, W. und Su Yung Lie: Kolloid-chemische
Eigenschaften eines neuen Kurznarkotikums. Arznei-
mittelforschung 16, 679 (1966).
39. Seidel, W., W. Lorenz, A. Doenicke, G. Mann und R. Uhlig:
Histaminfreisetzung beim Menschen und Streßulcus-
pathogenese. Vortrag 1973.

40. Seidel, W., W. Lorenz, A. Doenicke, G. Menn, R. Uhlig: Histamine release in man and acute gastroduodenal ulcers. *Brit. J. Surg.* 60, 320 (1973).
41. Shore, P.A., A. Burkhalter, V.H. Cohn, Jr.: A method for the fluoremetric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 182, 127 (1959).
42. Soga, D., R. Beer: Myokardkontraktilität und Narkose. *Anaesthesist* 21, 165 (1972).
43. Sonntag, H., H.D. Schenk, D. Regensburger, D. Kettler, K. Hellberg, D. Knoll und Donath: Effects of Althesin (Glaxo CT1341) on coronary blood flow and myocardial metabolism in man. *Acta anaesth. scand.* 17, 218 (1973).
44. Swerdlow, M., S.K. Chakraborty, M.A.H.M. Zahangir: A trial of CT1341. *Brit. J. Anaesth.* 43, 1075 (1971).
45. Zindler, M., I.A. Illes: Cardiovasculäre Wirkung von Propanidid. III. World Congress of Anaesthesiologie, Sao Paulo/Brazil, Sept. 20, 36 (1964).

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Doenicke für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei den Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. W. Lorenz danke ich für die Überlassung der Ergebnisse der Plasmahistaminbestimmung.

LEBENS LAUF

Name: Roswitha Zartner-Beigl

Geburt: 20. 1. 1949 in Regensburg

Vater: Hans Beigl, Oberförster

Mutter: Walburga Beigl, geb. Bach, Hausfrau

Wohnorte: 1949 - 1952 Regensburg
1952 - 1974 Kirchenthumbach, Landkreis
Neustadt a. d. Waldnaab

Schule: 1955 - 1959 Volksschule in Kirchenthumbach
1959 - 1965 Oberrealschule in Eschenbach i. d. OPf.
1965 - 1968 Kepler-Gymnasium in Weiden i. d. OPf.

Universität: SS 1969 Beginn des Studiums der Medizin
WS 1970 Vorphysikum
SS 1972 Physikum
SS 1972 -
SS 1973 Arbeit an der vorliegenden Doktor-
arbeit in der Anaesthesieabteilung
der Universitätspoliklinik bei
Prof. Dr. A. Doenicke

Familie: 1. 9. 1972 Heirat mit Dr. med. vet.
Helmut Zartner
12. 11. 1972 Geburt unseres Sohnes Michael-Andreas

